



TITLE:

運動学習時の小脳シナプス可塑性 発現とその誘導条件の検討(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

井下, 拓真

CITATION:

井下, 拓真. 運動学習時の小脳シナプス可塑性発現とその誘導条件の検討. 京都大学, 2020, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22289>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2020-06-05に公開

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	井下 拓真
論文題目	運動学習時の小脳シナプス可塑性とその誘導条件の検討		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>小脳は滑らかな運動の制御と運動学習に関与している。小脳における運動学習の細胞レベルの仕組みとして、平行線維-プルキンエ細胞間シナプス (PF-PCシナプス) で起こる情報伝達効率の長期的な減弱 (長期抑圧、Long-Term-Depression、LTD) が注目されている。本研究では、運動学習時のLTD発現の有無とLTD誘導条件の制御について研究した。</p> <p>先行研究では、小脳PF-PCシナプスのLTDを阻害した動物を用いて、その運動や学習能力を調べることでLTDの役割を明らかにすることが試みられてきた。しかしながら、運動学習に際してLTDが実際に起こるか否かはほとんど検討されていなかった。申請者は、運動学習前後のPF-PCシナプス機能を電気生理学的手法により比較し、運動学習に際して起こるシナプス機能の変化を調べた。まず、小脳依存性モデル運動学習として知られる視機性眼球運動 (OKR) の適応をマウスで引き起こし、このOKR適応において中心的な役割を果たすことが知られている小脳片葉のPF-PCシナプス機能を解析した。そして、運動訓練を行っていないマウスに比べてOKR訓練直後のマウスでは、シナプス後部応答性が減弱し、電気刺激によるLTDが起こりにくくなっていることを見出した。これらの結果は、OKR訓練時にLTDが発現したことを示している。</p> <p>ところで、神経修飾物質の一つであるノルエピネフリン (NE) が小脳依存的な学習に寄与することが知られていた。さらにOKRの制御・適応に関して、片葉におけるNE受容体の一サブタイプであるβ型アドレナリン受容体 (β-AR) の活性が重要な役割を果たすことも報告されていた。しかし、LTDとNEおよびβ-ARの作用間に何らかの関係があるか否かは不明であった。申請者は、電気生理学的手法を用いてLTDとβ-ARの関係を明らかにすることを試み、β-ARの活性化はPF-PCシナプス伝達に直接影響しないが、LTDを起こり易くすることを示した。内因性のアゴニストであるNEを投与したときも同様の結果が得られ、LTD誘導を促進するNEの効果はβ-AR拮抗薬により阻害された。また、β-ARの下流の分子としてプロテインキナーゼA (PKA) がLTD誘導条件を制御することも示された。以上の結果から、NEはβ-ARを介してPKAを活性化させて、PF-PCシナプスでのLTDを起こりやすくすることが明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

運動制御と運動学習に関与する小脳における運動学習の細胞レベルの機構として、平行線維-プルキンエ細胞間 (PF-PC) シナプスで起こる持続的な情報伝達効率減弱現象である長期抑圧 (LTD) が注目されている。本研究では、運動学習時の LTD 発現の有無と LTD 誘導条件の制御について研究が行われた。

小脳 PF-PC シナプスの LTD と運動学習能力の関係を明らかにするために、申請者は運動学習に際して LTD が起こるか否かを検討した。小脳依存性運動学習モデルとして知られる視機性眼球運動の適応をマウスで引き起こし、その後で視機性眼球運動適応に関与することが知られている小脳片葉領域において、PF-PC シナプスの機能を電気生理学的手法により調べた。そして、運動訓練を行っていないマウスに比べて視機性眼球運動の適応訓練直後のマウスでは、PF-PC シナプスにおけるシナプス後部応答性が減弱し、また電気刺激による LTD が起こりにくくなっていることを見出した。この結果は、視機性眼球運動適応訓練時に LTD が発現したことを示すものである。

また申請者は、小脳依存的な学習に寄与することが知られている神経修飾物質の一つであるノルエピネフリンと LTD の関係を明らかにすることも試みた。そして、電気生理学的手法を用いて、ノルエピネフリンが β アドレナリン受容体を介してプロテインキナーゼ A を活性化させ、片葉の PF-PC シナプスにおいて LTD を起こりやすくしていることを明らかにした。

本研究により、視機性眼球運動の適応という運動学習に際して、小脳片葉領域の平行線維・プルキンエ細胞間シナプスで長期抑圧が起こることが明らかになった。また、ノルエピネフリンが β アドレナリン受容体を介して長期抑圧を起こりやすくしていることも示し、ノルエピネフリンの運動学習への寄与メカニズム解明に寄与した。これらの研究成果は、小脳長期抑圧の運動学習への関与に関する新知見であり、運動学習を成立させるシナプス機構解明への大きな貢献となる重要な成果と考えられ、本論文は博士 (理学) の学位論文として価値あるものと認められる。また、令和 2 年 1 月 14 日に、論文内容とそれに関連した口頭試問を行い、その結果合格と認めた。

